

Trabectedin 的發展歷史與里程碑^{1,2}

- Trabectedin (ET-743) 為從海洋生物渦形海鞘 (*Ecteinascidia turbinata*) 中分離出的化合物。早在 1969 年，美國國家癌症研究所 (NCI) 的天然產物篩選計畫中，就有美國科學家發現其抗癌效果，直到 1990 年其結構才被確定。
- 然而因為天然含量極低，無法大量萃取生產。直到 2003 年，西班牙藥廠 PharmaMar 開發出一種半合成技術，利用細菌 (*Pseudomonas fluorescens*) 發酵產生的抗生素 cyanosafracin B 作為起始原料，經過約 20 步化學反應轉化為 trabectedin。這項技術徹底解決了原料供應問題，並加速藥物進入商業化臨床試驗。
- 2007 年。歐盟 EMA 核准 trabectedin 用於治療晚期軟組織肉瘤的二線療法，成為全球首個獲上市許可的海洋來源抗癌藥。
- 2015 年。基於 ET743-SAR-3007 第三期試驗結果，美國 FDA 核准其用於治療無法切除或轉移性的脂肪肉瘤 (Liposarcoma) 與平滑肌肉瘤 (Leiomyosarcoma)。

常見適應症 (FDA 於 2015 年 10 月核准上市)³

- 無法切除或轉移性脂肪肉瘤 (liposarcoma) 或平滑肌肉瘤 (leiomyosarcoma)，且曾接受一種含 anthracycline 療程的病人。

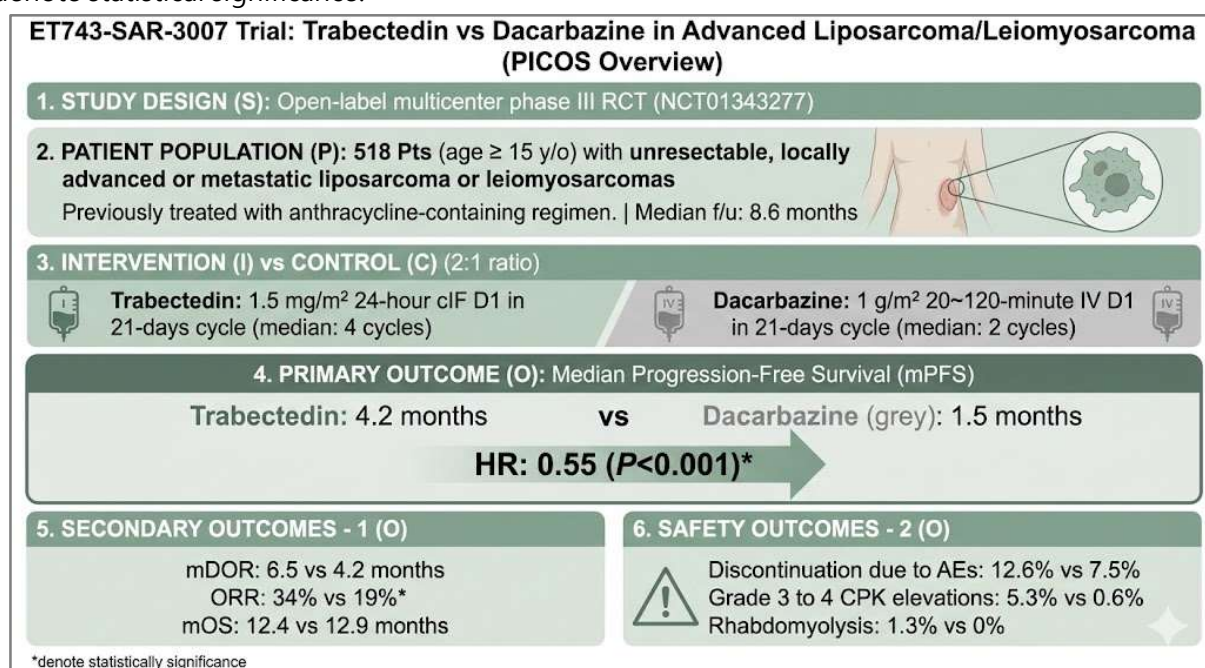
US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Pts with unresectable or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma who received a prior anthracycline-containing regimen (ET743-SAR-3007 trial, NCT01343277)	Open-label multicenter phase III RCT. 518 Pts with age ≥ 15 y/o, unresectable, locally advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcomas, previously treated with at least either a combination of an anthracycline and ifosfamide or an	(Median f/u: 8.6 months) mPFS: 4.2 months vs 1.5 months (HR: 0.55, P<0.001)* mDOR: 6.5 months vs 4.2 months ORR: 34% vs 19%* mOS: 12.4 months vs 12.9 months Discontinuation due to AEs: 12.6% vs 7.5%. Grade 3 to 4 CPK elevations: 5.3% v 0.6. (Rhabdomyolysis: 1.3% vs 0%)	Trabectedin at 1.5 mg/m ² 24-hour cIF D1 in 21-days cycle (median: 4 cycles) or Dacarbazine at 1 g/m ² as a 20~120-minute IV D1 in 21-days cycle (median: 2 cycles)

Ref: J Clin Oncol. 2016 Mar 10;34(8): 786-93.	anthracycline plus ≥ 1 additional cytotoxic chemotherapy regimen. (2:1 ratio, trabectedin vs dacarbazine)		
---	--	--	--

試驗評論：

1. **ET743-SAR-3007 試驗**顯示，在進階或轉移性脂肪肉瘤 (Liposarcoma) 與平滑肌肉瘤 (Leiomyosarcoma) 患者，後線使用 Trabectedin 相較於對照組 dacarbazine，能顯著延長 PFS 中位數。雖然 OS 沒有顯著差異，但這可能是因為疾病復發後續線療法的影響抵銷了兩組後續追蹤差異。至於安全性方面，實驗組有較多患者因副作用而需停藥，且有 5% 病人發生三級以上的 CPK 上升，1.3% 病人發生橫紋肌溶解，是需密切追蹤的副作用。。

- AEs: adverse events; cIF: continuous infusion; CPK: creatine phosphokinase; f/u: follow-up; HR: hazard ratio; mDOR: median duration of response; mPFS: median progression-free survival; mOS: median overall survival; ORR: objective response rate; Pts: patients;
- *denote statistical significance.



致吐性及骨髓方面副作用⁴

- **致吐性：**中度致吐性 (30~90% 的病人會有嘔吐副作用)
- **血液學方面副作用：**貧血 (96% ; 3/4 級 : 19%)、嗜中性球減少 (66% ; 3/4 級 : 43%) ; 血小板下降 (59% ; 3/4 級 : 21%)

注意事項及常見副作用⁴

- **常見副作用 ($\geq 20\%$) 包括：**噁心、疲累、嘔吐、便秘、食慾降低、腹瀉、周邊水腫、呼吸困難與頭痛。
 - **其他各系統副作用如下：**
1. **腸胃道方面副作用：**噁心 (75% ; 3/4 級 : 7%)、嘔吐 (46% ; 3/4 級 : 6%)、便秘 (37% ; 3/4

級：0.8%)、腹瀉 (35%；3/4 級：1.6%)、黏膜發炎 (<10%)

2. 全身性副作用：疲累 (69%；3/4 級：8%)、周邊水腫 (28%；3/4 級：0.8%)
3. 代謝性副作用：食慾下降 (37%；3/4 級：1.9%)
4. 神經系統副作用：頭痛 (25%；3/4 級：0.3%)、周邊神經病變 (<10%)、感覺減退 (<10%)
5. 肌肉骨骼方面副作用：關節疼痛 (15%)、肌肉疼痛 (12%)
6. 精神方面副作用：失眠 (15%；3/4 級：0.3%)
7. 呼吸系統與胸腔方面副作用：肺栓塞 (<10%)
8. 實驗室數值異常：ALT 上升 (90%；3/4 級：31%)、AST 上升 (84%；3/4 級：17%)、ALP 上升 (70%；3/4 級：1.6%)、白蛋白低下 (63%；3/4 級：3.7%)、肌酸酐上升 (46%；3/4 級：4.2%)、肌酸磷酸激酶上升 (33%；3/4 級：6.4%)、高血膽紅素 (14%；3/4 級：1.9%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。

藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

給藥方式⁴

- 先以無菌水溶解藥物後，再稀釋到 500 mL NS 或 D5W 中。常用劑量為 1.5 mg/m² 並務必經中央靜脈導管持續輸注 24 小時。每 3 週給一次。
- **Premedication**：輸注前 30 分鐘需給予 20 mg IV dexamethasone。

劑量調整⁴

- **腎功能不全調整**：
 - 對於輕度至中度腎功能不全病人 (CLcr: 30~89 mL/min)：無須調整劑量。
 - 對於重度腎功能不全病人 (CLcr: <30 mL/min)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。
- **肝功能不全調整**：
 - 對於中度肝功能不全病人 (T-bil 為 1.5 倍至 3 倍正常上限值且 AST/ALT 小於正常上限值的 8 倍)：建議降低劑量為 0.9 mg/m²。
 - 對於重度肝功能不全病人 (T-bil 大於 3 倍正常上限值與任何 AST/ALT 數值)：禁止使用本藥。

- **隨不良反應降階的劑量**：

	開始治療前肝功能正常或輕度肝功能不全	中度肝功能不全
起始劑量	1.5 mg/m ²	0.9 mg/m ²
第一階降低劑量	1.2 mg/m ²	0.6 mg/m ²
第二階降低劑量	1.0 mg/m ²	0.3 mg/m ²

- **永久停藥之標準**：
 - 因副作用延後給藥超過三週。
 - 給予第二階降低劑量後仍發生需降低劑量之不良反應。
 - 肝功能基礎值正常病人，發生重度肝功能不全 (T-bil 大於 2 倍正常上限值與 AST/ALT 大於 3 倍正常上限值與 ALP 小於 2 倍正常上限值)。

- **對不良反應的調整與處理**：

副作用	嚴重程度	處理方式與劑量調整
血小板低下	Plt < 100000/mcL	➤ 延後下一劑使用至多三週，以原劑量給藥。
	Plt < 25000/mcL	➤ 下一劑以降低一階的劑量給藥。
嗜中性白血球	ANC < 1500/mcL	➤ 延後下一劑使用至多三週，以原劑量給藥。

低下	ANC <1000/mcL 合併發燒或感染 ANC <500/mcL 持續超過五天	➤ 下一劑以降低一階的劑量給藥。
T-bil 上升	大於正常上限值	➤ 延後下一劑使用至多三週。 ➤ 下一劑以降低一階的劑量給藥。
AST/ALT 上升	2.5~5 倍正常上限值	➤ 延後下一劑使用至多三週，以原劑量給藥。
	大於 5 倍正常上限值	➤ 下一劑以降低一階的劑量給藥。
ALP 上升	大於 2.5 倍正常上限值	➤ 延後下一劑使用至多三週。 ➤ 下一劑以降低一階的劑量給藥。
CPK 上升	2.5~5 倍正常上限值	➤ 延後下一劑使用至多三週，以原劑量給藥。
	大於 5 倍正常上限值	➤ 下一劑以降低一階的劑量給藥。
其他非血液毒性	第三第四級	➤ 延後下一劑使用至多三週。 ➤ 下一劑以降低一階的劑量給藥。

➤ 對藥物交互作用之劑量調整：詳見下方<藥物交互作用>

警告/注意事項與不良反應⁴

➤ 常見副作用的發生比率與型態：

副作用	臨床表現/徵象	臨床表現發生比率、型態與建議監測
嗜中性白血球低下敗血症	發燒、低血壓	➤ 第三第四級嗜中性白血球低下：43%。 ➤ 中位數發生時間：16 天。 ➤ 嗜中性白血球低下發燒發生率：5%；敗血症 2.6%；致死比率 1.1%。 ➤ 建議治療前與治療期間追蹤全血球計數，並按照嚴重程度停藥或降低劑量。
橫紋肌溶解	肌肉無力、疼痛或虛弱、深紅色尿液或寡尿	➤ CPK 上升發生率：32%，第三第四級 6%，致死比率 0.8%。 ➤ 腎臟衰竭且與 CPK 上升有關比率：2.9%。 ➤ CPK 上升中位數發生時間：2 個月。 ➤ 緩解時間中位數：14 天。 ➤ 建議治療前與治療期間追蹤 CPK，按照嚴重程度

		停藥或降低劑量。
肝毒性	T-bil/AST/ALT 上升、茶色尿、眼睛皮膚變黃	➤ 第三第四級肝指數上升：35%。 ➤ 肝指數上升中位數發生時間：29 天。 ➤ 85%病人會緩解，緩解時間中位數為 13 天。 ➤ 建議治療前與治療期間追蹤 T-bil/AST/ALT，按照嚴重程度停藥或降低劑量。
心肌病變	心臟衰竭、心室射血分率下降、心舒張功能下降、右心室失能	➤ 發生率：6%；第三第四級 4%；致死比率 0.3%。 ➤ 心肌病變中位數發生時間：5.3 個月。 ➤ 高風險族群：LVEF 小於正常下限值，先前接受過得 anthracycline 累積劑量 $\geq 300 \text{ mg/m}^2$、年齡大於 65 歲 (含)、有心血管疾病史。 ➤ 建議治療前監測 LVEF 基準值，並以 2~3 個月的間隔持續追蹤。
毛細血管滲漏症候群	低血壓、水腫、白蛋白低下	➤ 建議追蹤白蛋白數值，與水腫、低血壓等症狀。
外滲	造成組織壞死	➤ 建議只使用中央靜脈導管。 ➤ 外滲發生時間最長可至輸注完後 7 天。

➤ **對胎兒的影響：**

基於動物試驗與藥理機轉，本藥可能造成孕期胎兒死亡或致畸胎之可能。

對於具生育可能之女性，用藥期間與停藥後 2 個月內均需做好避孕措施；對於具生育可能女性之男性伴侶，用藥期間與停藥後 5 個月內均需做好避孕措施。

➤ **對哺乳的影響：**

目前尚無本藥乳汁分布之數據。建議用藥期間避免哺乳。

➤ **對生育能力的影響：**

根據動物試驗之結果，本藥可能造成男性及女性不孕症之可能。

藥物交互作用⁴

- 本藥主要經 CYP3A 代謝；並大多以代謝物經糞便排出。
- 本藥對於 CYP 酵素的影響有限。
- 建議避免與 CYP3A 抑制劑或 CYP3A 誘導劑併用：

並用藥品	AUC 上升幅度	建議調整之劑量
CYP3A 抑制劑	Trabectedin AUC 上升 63%	避免並用。
CYP3A 誘導劑	Trabectedin AUC 下降 31%	避免並用。

臨床監測項目⁴

- 全血球計數：檢查基礎值並常規追蹤。
- 肝指數：治療前監測 T-bil/AST/ALT 基礎值，並常規追蹤。
- LVEF：建議於治療前檢查心臟超音波 LVEF 數值，並按臨床需要追蹤 LVEF。
- CPK：治療前監測 CPK 基礎值，並於治療期間追蹤 CPK。
- 毛細血管滲漏症候群：追蹤白蛋白基礎值與治療期間變化，追蹤水腫副作用。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

機轉^{2, 5}

Trabectedin 與一般的烷化劑 (alkylating agents) 不同，具有多重的抗癌機轉：

- **與 DNA 結合後的多項干擾**：Trabectedin 與 DNA minor groove 上的鳥嘌呤 N2 結合，形成加合物 (DNA adduct)，並導致 DNA 螺旋向 major groove 彎曲。此過程可能影響 DNA 結合蛋白的後續活性，抑制某些轉錄因子的功能；另一方面 DNA 修復途徑相關蛋白也受到干擾，導致受損 DNA 無法被修補。進而造成細胞週期擾亂並最終細胞死亡。
- **調節腫瘤微環境 (Tumor microenvironment)**：除了直接殺死癌細胞，Trabectedin 還能選擇性地毒殺腫瘤相關巨噬細胞 (TAMs)，大幅減少促腫瘤生長因子 (如 VEGF, IL-6) 的分泌。研究顯示，即使腫瘤細胞本身對藥物產生抗藥性，Trabectedin 仍可透過抑制微環境中的發炎反應來發揮抗癌療效。

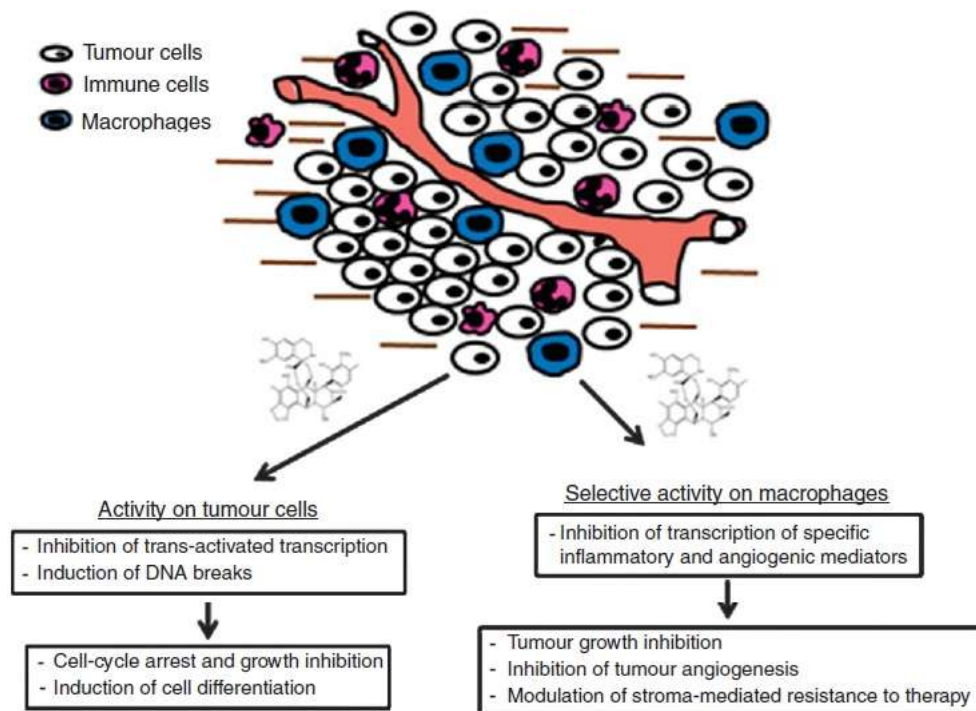


Figure 2. Schematic summary of the different mechanisms of action and biological effects on cancer cells and tumour microenvironment.

藥師小叮嚀

1. 本藥經中央靜脈導管輸注，並以緩慢速度須連續輸注 24 小時，每三週給藥一次。
2. 為降低副作用，治療前半小時，醫療人員會給予預防性的注射類固醇。
3. 若輸注部位附近產生紅腫疼痛感，或是有看到藥物滲出管路或血管之外，請立即通知護理人員處理。
4. 此藥有可能造成肌肉方面副作用，若有肌肉無力、疼痛或虛弱等症狀請告知醫療人員。
5. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
6. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

急遽肌肉疼痛或無力、尿液減少或無尿

水腫、頭暈、頭重腳輕

皮膚和眼白發黃、噁心嘔吐、右上腹疼痛、意識混亂、嗜睡

發燒或任何感染徵象

新的胸痛、呼吸急促、疲倦、腿部、腳踝或腳部腫脹、心悸

7. 本藥可能造成孕期胎兒死亡或致畸胎。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，女性病人用藥期間與停藥後 2 個月內執行避孕措施；男性病人則為用藥期間與停藥後 5 個月內。
8. 此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。治療期間都須避免哺乳。
9. 副作用等級 3 或 4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
10. 臨床監測項目：全血球計數、左心室射血分率、肌酸磷酸激酶、肝指數、白蛋白。

References:

1. Cuevas C, Francesch A. Development of Yondelis (trabectedin, ET-743). A semisynthetic process solves the supply problem. Nat Prod Rep 2009;26:322–37.
2. D'Incalci M, Galmarini CM. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action. Mol Cancer Ther. 2010;9(8):2157-2163.
3. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. J Clin Oncol. 2016;34(8):786-793.
4. U.S. Food and Drug Administration. YONDELIS (trabectedin) Prescribing Information. Janssen Products, LP; revised September 22, 2020. Accessed December 2, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/207953s006lbl.pdf.
5. D'Incalci M, Badri N, Galmarini CM, Allavena P. Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. Br J Cancer. 2014;111(4):646-650.